

---

**Aplicación de herramientas estadísticas utilizadas en la  
comparación de equipos biomédicos para la medición de  
glucosa en sangre en un Laboratorio Clínico**

---

Presentado por  
**Wilson Enrique Ahumada**  
**Luz Angela Oyuela**

**Fundación Universitaria Los Libertadores**  
Facultad de Ingeniería y Ciencias Básicas  
Especialización en Estadística Aplicada  
Bogotá D.C, Colombia  
2018



---

**Aplicación de herramientas estadísticas utilizadas en la comparación  
de equipos biomédicos para la medición de glucosa en sangre en un  
Laboratorio Clínico**

---

Presentado por  
**Wilson Enrique Ahumada**  
**Luz Angela Oyuela**

en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar al título  
de  
**Especialista en Estadística Aplicada**

*Dirigida por*  
**Mg. Lida Rubiela Fonseca Gomez**  
Profesor

**Fundación Universitaria Los Libertadores**  
Facultad de Ingeniería y Ciencias Básicas  
Especialización en Estadística Aplicada  
Bogotá D.C, Colombia

2018



## Notas de aceptación



---

---

---

---

---

**LOS LIBERTADORES**  
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA

Firma del presidente del jurado

\_\_\_\_\_  
Firma del jurado

\_\_\_\_\_  
Firma del jurado

Bogotá DC, junio de 2018.





# LOS LIBERTADORES

## FUNDACIÓN UNIVERSITARIA

Las directivas de la Fundación Universitaria Los Libertadores, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores y a los resultados de su trabajo.





## **Dedicatoria**

En primer lugar, al creador de todas las cosas, el que nos fortalece para seguir adelante frente a las adversidades todos los días de nuestras vidas, también le dedicamos este proyecto a nuestros familiares que nos apoyaron incondicionalmente en los momentos buenos y no tan buenos, así como a nuestros amigos de la especialización quienes aconsejaron cuando más los necesitábamos. A nuestros profesores que dedicaron su tiempo para el apoyo con la sabiduría estadística necesaria y brindaron la confianza sobre este gran proyecto. Que hoy culmina en un escalón mas de nuestro desarrollo profesional.

**LOS LIBERTADORES**  
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA



## Tabla de contenido

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introducción .....</b>                            | <b>14</b> |
| <b>2. Planteamiento del Problema .....</b>              | <b>16</b> |
| 2.1 Objetivos .....                                     | 19        |
| 2.1.1 Objetivo General .....                            | 19        |
| 2.1.2 Objetivos Específicos .....                       | 19        |
| 2.2. Justificación.....                                 | 20        |
| <b>3. Marco Teórico .....</b>                           | <b>22</b> |
| 3.1 Conceptos en relación con laboratorio clínico ..... | 22        |
| 3.1.1 El estudio de comparación de métodos .....        | 23        |
| 3.2 Análisis estadístico .....                          | 25        |
| <b>4. Marco Metodológico .....</b>                      | <b>29</b> |
| <b>5. Análisis y Resultados.....</b>                    | <b>30</b> |
| 5.1 Comparación base de datos N=20 .....                | 30        |
| 5.2 Comparación base de datos N=40 .....                | 40        |
| <b>Conclusiones y Recomendaciones.....</b>              | <b>49</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>                                | <b>51</b> |
| <b>Apéndice A.....</b>                                  | <b>53</b> |
| Primer Apéndice .....                                   | 53        |
| Segundo Apéndice.....                                   | 54        |

# **Aplicación de herramientas estadísticas utilizadas en la comparación de equipos biomédicos para la medición de glucosa en sangre en un Laboratorio Clínico**

---

## **Resumen**

Los laboratorios clínicos tienen la responsabilidad de realizar una verificación del funcionamiento de los equipos biomédicos utilizados. Este procedimiento incluye el test de comparación de métodos, que se realiza utilizando muestras de pacientes. La problemática actual se observa cuando los resultados de la comparación se analizan con la herramienta estadística de regresión lineal simple sin contemplar la rigurosidad estadística requerida para la misma, arriesgándose a emitir conceptos de aceptabilidad o rechazo de equipos biomédicos cuando los estimadores del modelo no son confiables. Por esta razón se vio la necesidad de realizar el siguiente trabajo en busca de fortalecer el análisis estadístico de resultados. Para ello se realizó un estudio utilizando dos bases de datos de 20 y 40 pacientes respectivamente sobre la medición de glucosa sanguínea. Las muestras de pacientes se recolectaron utilizando un muestro aleatorio simple. Luego a cada base de datos se le aplicaron análisis estadísticos descriptivos, así como análisis de supuestos requeridos para la aplicación de la regresión lineal simple. Adicionalmente como herramientas agregadas se aplicó la prueba T Pareada, regresiones de Deming y regresión de Passing Bablok. Los resultados para la base de datos de N20 muestran que las diferencias entre los resultados de los equipos comparados son estadísticamente significativas y la regresión lineal simple no es la mejor herramienta para utilizar.

Con este estudio se puede concluir que la aplicación de herramientas estadísticas alternativas es útil para el análisis de datos cuando el modelo de regresión lineal simple no se ajusta a la serie de datos. También se observa el alto riesgo económico y de seguridad de los pacientes cuando se realiza un análisis incorrecto o carente de rigurosidad estadística. Por último, se logró generar un documento para el profesional del laboratorio que aporta en el análisis estadístico de la comparación de métodos.

**Palabras claves:** Comparación de métodos, regresión lineal, rigurosidad estadística.



# Capítulo 1

## 1. Introducción

El presente trabajo tiene como objetivo mostrar alternativas estadísticas que permitan abordar y dar solución al problema recurrente que se presenta en los laboratorios clínicos sobre la comparación de métodos analíticos ya que se han detectado ciertas carencias en cuanto a la aplicación de herramientas estadísticas en el análisis de la información.

En una primera parte se explica la problemática a la que se busca dar solución. Para dar un contexto general al lector sobre el trabajo, es importante explicar lo siguiente: en los laboratorios clínicos, se emplean equipos biomédicos para procesar y realizar las mediciones de los analitos en las muestras biológicas de los pacientes atendidos. Al momento de ingresar por primera vez el equipo biomédico, el laboratorio tiene la responsabilidad de realizar una verificación de funcionamiento de este que garantice que los resultados emitidos son altamente confiables en términos de precisión y exactitud, este proceso se conoce como verificación de métodos el cual demostrará por medio de estudios y análisis estadísticos que se cumplen con los requisitos de funcionalidad y aceptabilidad para la función prevista.

De forma general, el proceso para verificar el funcionamiento del equipo se divide en dos categorías, la primera es la evaluación de presión del equipo biomédico por medio de los test de repetibilidad y presión intermedia y la segunda la evaluación de la exactitud de la medida por medio del test de comparación de métodos, donde nosotros como investigadores queremos profundizar en este escrito. La comparación de métodos se realiza utilizando muestras de pacientes que se procesan por el equipo biomédico de comparación que es el que actualmente está utilizando el laboratorio y esas mismas muestras de pacientes son procesadas por el equipo biomédico a verificar.

Ya teniendo mayor claridad acerca del tema a tratar en la presente investigación, se explica con mayor detalle la problemática la cual consiste básicamente en que los resultados de la comparación se analizan de forma habitual con la herramienta estadística de regresión lineal simple de mínimos cuadrados sin contemplar la rigurosidad estadística requerida para la misma, arriesgándose a arrojar conclusiones que en ocasiones llevan a aceptar un equipo biomédico cuando las diferencias son estadísticamente representativas o por el contrario, se rechaza un equipo biomédico cuando su desempeño funcional es bueno pero en términos estadísticos la

regresión lineal simple refleja lo contrario.

Es por esta razón que se vio la necesidad de realizar el siguiente trabajo el cual busca contribuir al fortalecimiento estadístico de este proceso de análisis de comparación de métodos utilizando muestras de pacientes y equipos de comparación. Así mismo contribuir a que los especialistas encargados de esta tarea de análisis tengan un soporte adicional con mayor rigurosidad estadística para la toma de decisiones frente al desempeño de un equipo biomédico.

Luego de explicar el problema, se realiza una revisión bibliográfica que permite poner en contexto la terminología usada en los laboratorios clínicos y los procedimientos referentes a la comparación de métodos analíticos, así como también una explicación teórica sobre las herramientas estadísticas empleadas.

Posteriormente se explica la metodología empleada para obtener los datos y las herramientas utilizadas para realizar el análisis estadístico las cuales son: Regresión lineal simple, Prueba de diferencia de medias (T Pareada), análisis del ajuste del modelo de regresión a los datos, Regresión de Deming y Regresión de Passing Bablock.

Ya en el siguiente capítulo se puede ver el análisis junto con los resultados que se obtuvieron mediante 2 grupos de datos, el primero de 20 muestras y el segundo de 40 y por medio de las herramientas estadísticas seleccionadas para el estudio, se determinó la relación entre las dos máquinas y qué métodos eran los que correctamente se podían aplicar para cada uno de los grupos de datos en estudio.

Como resultado del análisis, se pudo concluir de manera concreta cuales herramientas son aplicables a cada uno de los grupos de datos y de manera importante, se explicaron las condiciones necesarias para considerar la aplicación de una regresión lineal simple.

## Capítulo 2

### 2. Planteamiento del Problema

En el área de la Salud, específicamente en los laboratorios clínicos, se emplean equipos biomédicos automatizados que permiten procesar de manera ágil y oportuna un amplio número de muestras de pacientes, lo cual brinda a estos instrumentos un papel fundamental como apoyo al profesional del área de la salud en la toma de decisiones sobre el cuidado médico de un ser humano.

La validación de métodos es el procedimiento que el fabricante del equipo biomédico realiza para asegurar que las especificaciones de precisión, veracidad, robustez, linealidad, límite de detección, sensibilidad analítica e incertidumbre de medición del equipo biomédico, estén dentro de los estándares regulatorios que garantizan la confiabilidad y veracidad de los resultados emitidos por el mismo. Cuando los laboratorios clínicos realizan cambios de tecnología deben verificar que el desempeño de los equipos biomédicos bajo las condiciones analíticas propias del laboratorio sea comparable al desempeño declarado por el fabricante.

Esta verificación consiste en la evaluación de la imprecisión por medio del test de repetibilidad y test de precisión intermedia, así como la evaluación de la veracidad de la medición por medio del test de comparación de métodos o utilizando un material de referencia certificado.

El material de referencia certificado es un producto al cual se le conoce con certeza sus características validadas metrológicamente por lo que su costo es elevado para los laboratorios clínicos. Adicionalmente en el mercado nacional no se cuenta con disponibilidad de materiales para algunas pruebas especiales de laboratorio.

La comparación de métodos consiste en cotejar dos equipos biomédicos utilizando muestras de pacientes. El equipo biomédico de comparación es el que se encuentra actualmente en funcionamiento dentro del laboratorio clínico y que emite resultados confiables por seguridad de los pacientes, mientras que el equipo biomédico a verificar corresponde a la tecnología que se quiere implementar en el laboratorio. Este procedimiento requiere analizar las características de medición y de funcionamiento detallado del equipo biomédico de comparación para asegurar la validez del estudio de verificación, la diferencia de utilizar un equipo de referencia o material de referencia certificado consiste en que se contaría con la declaración del error observado y por ende se confía en sus resultados. En la actualidad solo se utiliza un equipo biomédico de comparación sin tener certeza del grado de error que presente, este procedimiento es el más común en los



laboratorios clínicos debido al alto costo de los materiales de referencia certificados o metodologías de equipo biomédico de referencia.

Luego de realizar la comparación de métodos, se prosigue al análisis estadístico que define si los resultados del nuevo equipo biomédico cumplen con las especificaciones de veracidad o exactitud para emitir resultados altamente confiables. Para realizar este análisis la herramienta estadística más utilizada por el área de Calidad Analítica de los laboratorios clínicos es la regresión lineal simple de mínimos cuadrados, la cual requiere considerar variables como el número de muestras y las concentraciones de decisión médicas: bajas, medias y altas, adicional a esto no se realiza una rigurosidad estadística al no contemplar el análisis descriptivo de los datos y el análisis de cumplimiento de los supuestos de normalidad, linealidad, homocedasticidad e independencia, que definen si los estimadores de la regresión lineal simple son confiables y se deben utilizar.

En la regresión lineal simple la variable independiente está dada por los resultados del equipo biomédico de comparación y la dependiente son las mediciones del equipo biomédico a verificar; lo cual limita el análisis en la mayoría de las verificaciones de métodos de acuerdo con las características de las muestras y de los analizadores. Por lo anterior el estudio pretende aplicar herramientas estadísticas adicionales a la regresión lineal simple en el análisis de la comparación de instrumentos y verificación del desempeño de los mismo, así como fortalecer la rigurosidad estadística actual que se esté llevando a cabo en los laboratorio clínicos, en la que se están tomando decisiones a la ligera de aceptabilidad o rechazo de equipos biomédicos si tener claridad si la herramienta estadística o modelo aplicado, se ajusta a la serie de datos analizados.

Este problema se ha tratado con anterioridad, por ejemplo, el doctor Robert Magari en el 2002 realiza un estudio similar en el que compara dos metodologías con cierto grado de imprecisión, el comienza realizando un estudio visual de los datos, así como el grafico de dispersión en el que evidencia la linealidad de la prueba, en los resultados informa que no evidencio un sesgo significativo entre los equipos biomédicos comparados, también relata que las fuentes de sesgos dependen del tipo de mediciones y otros problemas, pero generalmente se clasifican en dos grupos que son sesgo constante y sesgo proporcional.[5]

En la actualidad no se garantiza el adecuado análisis estadístico para los resultados de la comparación de métodos, corriendo al alto riesgo de emitir conceptos de aceptabilidad como buen desempeño a equipo biomédicos que podrían tener diferencias estadísticamente significativas y

traer como consecuencias errores directamente sobre los resultados de los pacientes e impactar negativamente el tratamiento o diagnóstico de alguna enfermedad, del mismo modo se corre el riesgo de rechazar por concepto técnico a un equipo biomédico que demuestre buenos resultados en la comparación de métodos y las consecuencias de este análisis se encaminan en altas pérdidas económicas y pérdidas en la confiabilidad de la marca y del posicionamiento comercial.

### **Pregunta de los Investigadores**

¿Es posible la aplicación de herramientas estadísticas adicionales a la regresión lineal simple, para analizar los resultados de la comparación entre equipos de medición del área de química sanguínea del laboratorio clínico?

## **2.1 Objetivos**

### **2.1.1 Objetivo General**

Aplicar herramientas estadísticas adicionales a la regresión lineal simple, utilizadas en la comparación de métodos para la medición de glucosa en sangre, fortaleciendo la toma de decisiones frente al desempeño de equipos médicos del área de química clínica.

### **2.1.2 Objetivos Específicos**

- Aplicar las herramientas estadísticas regresión de Deming, regresión Passing Bablock y t pareada para determinar su efectividad en la comparación de métodos.
- Analizar la aplicación de la regresión lineal simple actualmente utilizada en el tratamiento de resultados generados en los estudios de comparación de métodos.
- Explicar los posibles riesgos de realizar sin suficiente rigurosidad estadística los análisis de desempeño de equipos de medición analítico, que se instalan en los laboratorios clínicos.

## 2.2. Justificación

Con este proyecto se busca aplicar herramientas estadísticas adicionales a la regresión lineal simple, utilizadas en la comparación de métodos, para mejorar la toma de decisiones frente al desempeño de equipos biomédicos del área de química clínica. Teniendo en cuenta que en la actualidad no se garantiza el adecuado análisis estadístico para los resultados de la comparación de métodos o equipos biomédicos que ingresan a los laboratorios clínicos.

Los laboratorios deben garantizar que los equipos biomédicos utilizados cumplan con los requisitos declarados por el fabricante sobre la confiabilidad de los resultados en términos de precisión y exactitud, para esto se realizan estudios de comparación de métodos que consisten en comparar muestras de pacientes previamente valoradas por un equipo de comparación que se encuentre funcionando actualmente en el laboratorio, estas muestras deben procesarse al mismo tiempo por el equipo biomédico a verificar. Cuando se realizan los análisis estadísticos de estos resultados se aplica la regresión lineal simple sin tener en cuenta la rigurosidad estadística necesaria como por ejemplo analizar los supuestos de normalidad y linealidad que nos indicarían si los estimadores de Beta 0 y Beta 1 son confiables para la serie de datos analizados.

Corriendo al alto riesgo de emitir conceptos de aceptabilidad como buen desempeño a equipo biomédicos que podrían tener diferencias estadísticamente significativas y traer como consecuencias errores directamente sobre los resultados de los pacientes e impactar negativamente el tratamiento o diagnóstico de alguna enfermedad, así mismo se corre el riesgo de rechazar por concepto técnico a un equipo biomédico que demuestre buenos resultados en la comparación de métodos y las consecuencias de este mal análisis son pérdidas económicas y pérdidas en la confiabilidad de la marca y del posicionamiento comercial.

Con lo anterior mencionado buscamos fortalecer los análisis en la aplicación de la regresión lineal simple utilizada convencionalmente en el tratamiento de resultados generados en los estudios de comparación de métodos, también revisaremos la aplicabilidad de herramientas estadísticas adicionales a la regresión lineal simple como lo es la regresión de Deming, regresión de Passing Bablock y t pareada y por último, generar un documento que apoye a los profesionales de la salud específicamente a los Bacteriólogos, en el análisis y toma de decisiones frente al desempeño de equipos biomédicos en el área de química sanguínea usados en el laboratorio.



## Capítulo 3

### 3. Marco Teórico

#### 3.1 Conceptos en relación con laboratorio clínico

**Equipo biomédico automatizado en el área de química sanguínea:** Su objetivo es efectuar las determinaciones con un mínimo de intervención del operador, mejorando el control de cada una de las operaciones implicadas, disminuyendo la alta carga de trabajo en continuo aumento de los laboratorios. Existe diferentes tipos de reactivos para los analizadores, por ejemplo, la química seca tiene entre sus ventajas la de no emplear reactivos químicos líquidos. Esto facilita la eliminación de desechos y, por tanto, la contaminación es mínima.

**Validación y verificación de métodos analíticos:** Un método analítico es un procedimiento de laboratorio que obtiene resultados a partir del análisis químico de muestras. Antes de ser usado para el reporte de resultados de pacientes, es necesario comprobar que dicho método cumple unos determinados requisitos que dependerán de la aplicación que se le quiere dar. Este procedimiento se conoce como validación y debe establecer las características de funcionamiento y las limitaciones del método, así como identificar las influencias que pueden cambiar dichas características. A continuación, se detallan los parámetros relacionados con la calidad de un método analítico que deben ser objeto de estudio en el proceso de validación. (Gella Tomás., 2013)

**Selectividad, especificidad y exactitud:** En todo método analítico hay un paso fundamental en el que se produce la medida de una señal relacionada con la concentración (análisis cuantitativo) o la presencia (análisis cualitativo) de una determinada molécula. En algunas ocasiones, la presencia de otros compuestos, química o físicamente similares al analito, pueden contribuir a dicha señal, causando errores sistemáticos o aleatorios en la determinación del analito. Estos compuestos pasan a denominarse interferencias. Es por tanto necesario asegurarse de donde procede la señal que se está midiendo.

Un estudio de selectividad implica investigar la capacidad del método para medir al analito en presencia de interferencias añadidas a la muestra. La exactitud da cuenta de la proximidad entre el resultado obtenido por un método y el valor real, este parámetro es el error que, según la guía para validación de métodos de la EURACHEM, se divide en dos componentes, la veracidad y la

precisión. La veracidad es un parámetro que expresa la proximidad de la media de una serie de resultados obtenidos con el método de comparación frente a los obtenidos por el método a verificar. La precisión da cuenta de la proximidad entre una serie de resultados. (Miller, J. 2010).

Para asegurar la veracidad es necesario comparar el valor medio medido con un valor de referencia (que será el valor real o el considerado como tal). Esto se realiza, generalmente comparando los resultados obtenidos por el método con el valor de un material de referencia certificado o comparándolo con un método ya validado (que suele haber sido sometido a un ejercicio de intercomparación). En caso de no existir materiales de referencia o no tener posibilidad de aplicar el método de referencia, se puede simular la matriz de la muestra añadiendo al analito en una cantidad conocida y efectuar un ensayo de recuperación. Barwick (2016) afirma que: “la exactitud de medición expresa la proximidad de un único resultado a un valor de referencia”. La validación de métodos trata de investigar la exactitud de los resultados evaluando los efectos sistemáticos y aleatorios sobre resultados individuales, por lo tanto, normalmente la exactitud se estudia como dos componentes: veracidad y precisión. Podemos realizar una evaluación práctica de la veracidad, por lo general esta evaluación se expresa cuantitativamente en términos de sesgo.

**Medición de Glucosa en sangre:** Los azúcares que se ingieren con los alimentos son transformados por el metabolismo en glucosa. Ésta se desplaza a través del torrente sanguíneo hasta alcanzar las células de diferentes tipos de tejido proporcionando la energía que necesitan para funcionar. El ejemplo más claro de este proceso es el del tejido muscular, que necesita de esta energía para realizar el esfuerzo que le exige cada movimiento. Al producirse con la digestión de los alimentos, los niveles de glucosa en sangre, a los que clínicamente se denomina glucemia, varían a lo largo del día, oscilando entre concentraciones de 70 y 110 miligramos por decilitro de sangre. Cuando el metabolismo de la insulina no funciona correctamente, las células de los tejidos dejan de asimilar correctamente la glucosa y ésta se acumula en la sangre. Se habla de diabetes cuando la glucosa se sitúa por encima de 126 mg/dl en ayunas y de 200 mg/dl dos horas después de las comidas. Por encima de estas cifras, si se no se recibe el tratamiento adecuado, puede producirse en cualquier momento lo que se denomina un coma diabético.[10]

### 3.1.1 El estudio de comparación de métodos

Los test de comparación de métodos se realizan para calcular la veracidad o el error

sistemático, en este ejercicio se utilizan muestras de pacientes para comparar los resultados obtenidos entre los dos métodos, el que está instalado actualmente en el laboratorio versus el que está ingresando, luego se estiman los errores sistemáticos en base a las diferencias observadas entre los métodos. Tanto el diseño experimental como los cálculos estadísticos son críticos para obtener estimados confiables de los errores sistemáticos.

Dentro de los factores a considerar frente al método comparativo, está la selección cuidadosa de la técnica, debido a que la interpretación de los resultados dependerá de la exactitud con la que cuenta el método comparativo, los mejores estudios se han realizado utilizando un método de referencia como método comparativo. Este término hace énfasis a que el método debe contar con altos estándares de calidad que garanticen la exactitud de los resultados y/o a través de su trazabilidad con materiales o patrones de referencia. Las diferencias observadas se le establecen al método analítico en evaluación, lo que significa que los errores sistemáticos se atribuyen al método analítico evaluado porque la veracidad del método de referencia está bien documentada.

La mayoría de los métodos de rutina del laboratorio son métodos de comparación, pero no de referencia. Si las diferencias son pequeñas, entonces los dos métodos tienen la misma exactitud relativa. Si las diferencias son grandes e inaceptables desde un punto de vista clínico, entonces es necesario identificar cuál método es inexacto. [11]

Westgard (2015) recomienda un mínimo de 40 muestras de pacientes para el estudio de comparación de métodos. Las cuales deben ser seleccionadas cubriendo el rango dinámico de medición del método. Sin embargo, veinte muestras de pacientes cuidadosamente seleccionadas cubriendo el intervalo de medición y/u obteniendo concentraciones relevantes clínicamente, proveerán mejor información que cien especímenes recibidos aleatoriamente en el laboratorio. La calidad del experimento y las estimaciones de los errores sistemáticos dependerán más de elegir un amplio rango de resultados clínicos, que de trabajar con un gran número de estos.

La técnica de análisis de datos consiste en graficar los resultados de la comparación e inspeccionarlos visualmente. Esto debería ser realizado en tiempo real cuando se esté recolectando los datos para identificar resultados discordantes que complicarán el análisis de datos. Cualquier espécimen de paciente con resultados discrepantes entre el método analítico a evaluar y el de comparación, debería ser analizados nuevamente para confirmar que las diferencias sean reales y no equivocaciones al registrar los valores o mezclar los especímenes.

También es relevante la estabilidad de las muestras utilizadas, por lo anterior se



recomienda que no pase más de dos horas entre que se analizan los especímenes en uno y otro método analítico (método analítico evaluado y método de comparación), esto dependerá directamente de la molécula que se esté midiendo, en el caso de la Glucosa que es el parámetro por analizar en este estudio la estabilidad es de 4 horas. Se podría mejorar la estabilidad para algunos exámenes añadiendo conservantes, separando el suero o el plasma de las células, refrigerando o congelando. El manejo de los especímenes debe ser definido cuidadosamente y sistematizado antes de comenzar el estudio de comparación de métodos. De otro modo, las diferencias observadas podrían ser debidas a variables en el manejo de especímenes, más que a los errores analíticos sistemáticos que son el propósito del experimento.

### 3.2 Análisis estadístico

Según explica Westgard (2015), como el propósito del experimento de comparación de métodos es valorar la inexactitud, las estadísticas calculadas deberían proveer información acerca del error sistemático en concentraciones importantes que representan niveles de decisión médica. Además, sería útil conocer la naturaleza constante o proporcional de ese error.

**Regresión lineal:** Si los resultados de la comparación cubren un amplio rango analítico, Westgard (2015) recomienda el uso de estadísticas de regresión lineal. Estas estadísticas permiten la estimación del error sistemático a más de una concentración que represente o esté próxima a niveles de decisión médica para evaluar la aceptabilidad del método, y también brindan información sobre la naturaleza proporcional o constante del error sistemático para poder así valorar las fuentes posibles de errores. Los programas estadísticos proveen comúnmente cálculos de regresión lineal o análisis de cuadrados mínimos para la pendiente (beta 1) y la intersección Y (beta 0) de la línea de mejor ajuste y la desviación estándar de los puntos alrededor de esa línea.

También es común calcular el coeficiente de correlación, “r”, que es útil sobre todo para evaluar si el rango de datos es lo suficientemente amplio como para brindar buenas estimaciones de la pendiente y la intersección Y más que para evaluar la aceptabilidad del método. Cuando r es 0.99 o mayor, los cálculos de regresión lineal simple deberían proveer estimaciones confiables de la pendiente y la intersección Y. Si “r” es menor a 0.99, sería mejor recolectar datos adicionales para expandir el rango de concentraciones evaluadas. Considere usar cálculos de estadísticos “t” para estimar el error sistemático en la media de los datos, o utilizar cálculos de regresión más complicados que son apropiados para un rango de datos más estrecho. Los cálculos también incluyen la desviación estándar de las diferencias, la cual describe la distribución de estas

diferencias entre métodos, y un valor “t”, que puede ser usado para interpretar si los datos son suficientes para concluir que realmente hay un sesgo o diferencia entre los métodos.

**Coefficiente de correlación:** El coeficiente de correlación provee información sólo sobre el error aleatorio, incluso si el objetivo de un estudio de comparación de métodos es estimar el error sistemático. Por lo tanto, el coeficiente de correlación es de poco valor para estimar errores analíticos en un experimento de comparación de métodos. Sin embargo, dado que “r” es sensible al rango de datos recolectados, “r” es útil para medir la confiabilidad de las estadísticas de regresión.

**Estadísticos “t”:** Las estimaciones de los errores podrían ser confundidas por la presencia de error sistemático proporcional. Hay dos casos donde las estimaciones de error sistemático serán confiables: Si el error sistemático proporcional está ausente, entonces el error sistemático es constante a lo largo de todo el rango de concentración; si la media de los resultados de los pacientes es cercana al nivel de decisión médica de interés, entonces el estimado general del error sistemático constante y proporcional es confiable en la media de los datos, pero ese estimado de error sistemático no debería ser extrapolado a concentraciones de otros niveles de decisión médica.

La inspección de un gráfico con valores del método de ensayo en el eje “y”, y valores del método de comparación en el eje de las “x” usualmente revelará la presencia de error sistemático proporcional.

**Estadísticas de regresión:** Es ideal tener tres parámetros estadísticos que puedan estimar cada tipo diferente de error. El error sistemático proporcional puede ser estimado a partir de la pendiente, el error sistemático constante a partir de la intersección Y, y el error aleatorio (entre métodos) a partir de la desviación estándar alrededor de la línea de regresión. El error sistemático puede ser estimado a cualquier concentración usando la ecuación de regresión, esto es,  $Y_c = a + bX_c$ , donde  $X_c$  es la concentración que está próxima o representa un nivel de decisión médica y  $Y_c$  es el mejor estimado de la concentración por el método de examen.

La diferencia entre  $Y_c$  y  $X_c$  es el error sistemático a esa concentración crítica, esto es,  $Y_c - Y_x = ES$ . Las estimaciones de los errores a partir de las estadísticas de regresión no serán confiables a menos que los datos satisfagan ciertas condiciones y asunciones.

Se asume la linealidad, por lo que debe inspeccionar un gráfico de resultados de comparación para asegurarse de que hay una relación lineal entre los dos métodos. Las

estimaciones de error sistemático proporcional y error sistemático constante serán afectadas por la falta de linealidad en los datos, por lo que se recomienda realizar análisis de los supuestos de Normalidad, Linealidad, Independencia y Homocedasticidad.

Los valores atípicos pueden causar un problema similar. Uno o dos puntos al final de la línea pueden ejercer una influencia indebida arrastrando la línea hacia ellos y afectando tanto la pendiente como la intersección Y.

Un rango estrecho de datos también dificulta los análisis al observar una nube de datos. El valor del coeficiente de correlación "r", menor de 0.99 o menor de 0.975 según la literatura, indica que las estimaciones de la pendiente y la intersección podrían ser afectadas por la dispersión de los datos. Una alternativa es utilizar técnicas de regresión mas robustas y que se acopan a las características de los datos, tales como regresión de Deming o regresión de Passing-Bablok. Otra herramienta confiable es la estimación del sesgo obtenido a partir del estadísticos "t" e interpretar los datos en la media de los resultados de los pacientes (asumiendo que la media es cercana al nivel de decisión médica de interés).

**Regresión de Deming:** Esta regresión es paramétrica por lo tanto supone que los residuales de los datos se distribuyen normalmente y son independientes. Como explica Cornbleet y Gochman (1979), la regresión de Deming es una extensión de la regresión lineal simple la cual maneja los errores aleatorios tanto en la variable X como en la Y. Por consiguiente, esta regresión considera que las dos variables están sujetos a error de medición, mientras que la regresión simple permite que solo la variable Y se mida con error. Las variables X y Y en la regresión de Deming pueden contener mediciones repetidas o pueden ser medidas únicas de cada sujeto. Dentro de los supuestos de esta regresión esta que se cumpla la normalidad y linealidad de los residuales, así como la homocedasticidad en el intervalo de valores a considerar, esta regresión calcula los intervalos de confianza mediante el método de Jackknife,

El autor recomienda que no se debe usar este método con muestras pequeñas, es decir menores que 30.

Posterior al cálculo de la regresión, se calcula el intervalo de confianza para la pendiente (b) y el intercepto con el eje y (a); si el intervalo de confianza para a contiene cero y el intervalo para el b contiene 1, entonces se puede concluir generalmente que las mediciones de los dos equipos son comparables.

**Regresión de Passing y Bablok:** De manera contraria a la regresión de Deming, la cual espera que los errores provengan de una distribución normal, la regresión de Passing-Bablok es un método no paramétrico que no hace suposiciones sobre la distribución de las muestras o sus errores de medición. El método, sin embargo, supone que las dos variables están altamente correlacionadas y tienen una relación lineal (Passing y Bablok, 1983). Adicionalmente esta regresión es lo suficientemente robusta que no se afecta por la heterocedasticidad ni los valores atípicos. La estimación de la recta es independiente de los ejes X y Y, asignados a cada procedimiento de medida. El cálculo de los Intervalos de confianza al 95% se realiza mediante el procedimiento de Bootstrap.

Fuentes, Castiñeiras, Queraltó, (1998), explican que este método consiste en la estimación de la mediana de cada una de las pendientes de las rectas obtenidas a partir de los  $n$  puntos (X,Y) tomados de dos en dos, después de eliminar por razones de simetría, las pendientes negativas. A partir del valor de la mediana de las pendientes (b), se calcula la ordenada en el origen de cada una de las rectas, estimando a continuación la mediana de dichas ordenadas (a).

Posteriormente, se realiza el cálculo del intervalo de confianza de la pendiente y el intercepto. Si el intervalo de confianza de la pendiente contiene el valor 1 y el de la ordenada en el origen contiene el valor 0, se acepta que los dos métodos poseen el mismo error sistemático.

## Capítulo 4

### 4. Marco Metodológico

Se realizó un estudio retrospectivo cuantitativo, que incluyó 60 muestras de pacientes que acudieron al laboratorio clínico seleccionado. A dichos pacientes se les extrajo sangre por venopunción con la finalidad de determinar la concentración en mg/dl de Glucosa en sangre. Los datos se recolectaron del listado general de atención del laboratorio utilizando un muestro aleatorio simple y aplicando un sistema al azar que garantiza la aleatorización. El mensurando Glucosa fue escogido por su alta relevancia clínica en el diagnóstico de la diabetes y la alta estabilidad que tiene en el suero de los pacientes utilizados.

Para este estudio se utilizaron 2 comparaciones de resultados diferentes. En el primero se emplearon 20 muestras de pacientes procesados en una corrida analítica y el segundo estudio fue realizado con 40 muestras de pacientes procesados en dos corridas analíticas. Estas muestras fueron procesadas manteniendo las características de estabilidad y conservación declaradas en las guías de buenas prácticas de laboratorio, así como tratadas y analizadas por un único bacteriólogo. Las bases de datos de N20 y N40 pacientes, fueron escogidas teniendo en cuenta la realidad actual de los laboratorios en la que por costos se usan estos N estadísticos.

Los instrumentos automatizados de medición utilizados para la comparación funcionan bajo la misma técnica (Espectrofotometría) y se comparan entre sí, verificando si hay diferencias estadísticamente significativas que evidencien los errores sistemáticos del equipo biomédico a verificar.

La metodología de análisis se desarrolló de la siguiente manera:

- Análisis descriptivo de los datos mediante gráfico de cajas y bigotes, histogramas de cada conjunto de datos, prueba de diferencia de varianzas y gráfico de dispersión.
- Análisis de los supuestos de normalidad, linealidad, homocedasticidad y dependencia que son requeridos para la aplicación de la regresión lineal.
- Prueba de diferencia de medias: T Pareada
- Análisis del ajuste del modelo de regresión a los datos.
- Aplicación de herramientas estadísticas de regresión no paramétricas: Regresión de Deming y Regresión de Passing Bablock. Partiendo que son las más utilizadas en la literatura.

El software estadístico utilizado fue RStudio V 1.1.423

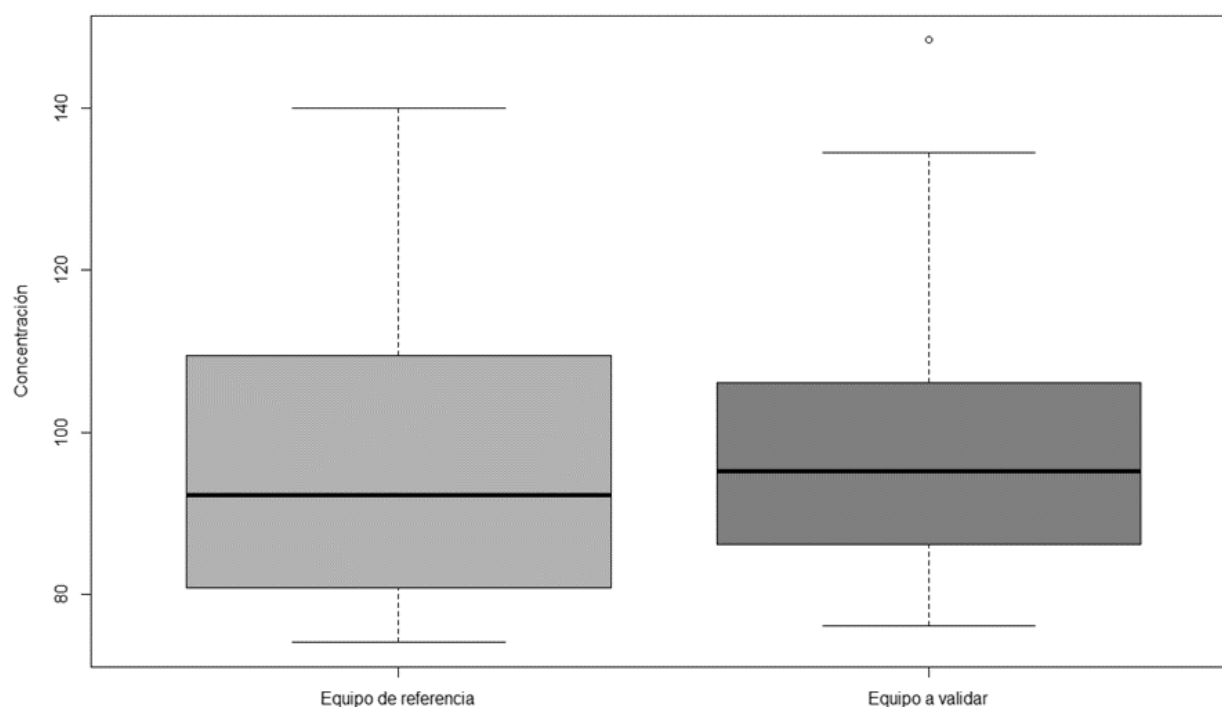
## Capítulo 5

### 5. Análisis y Resultados

#### 5.1 Comparación base de datos N=20

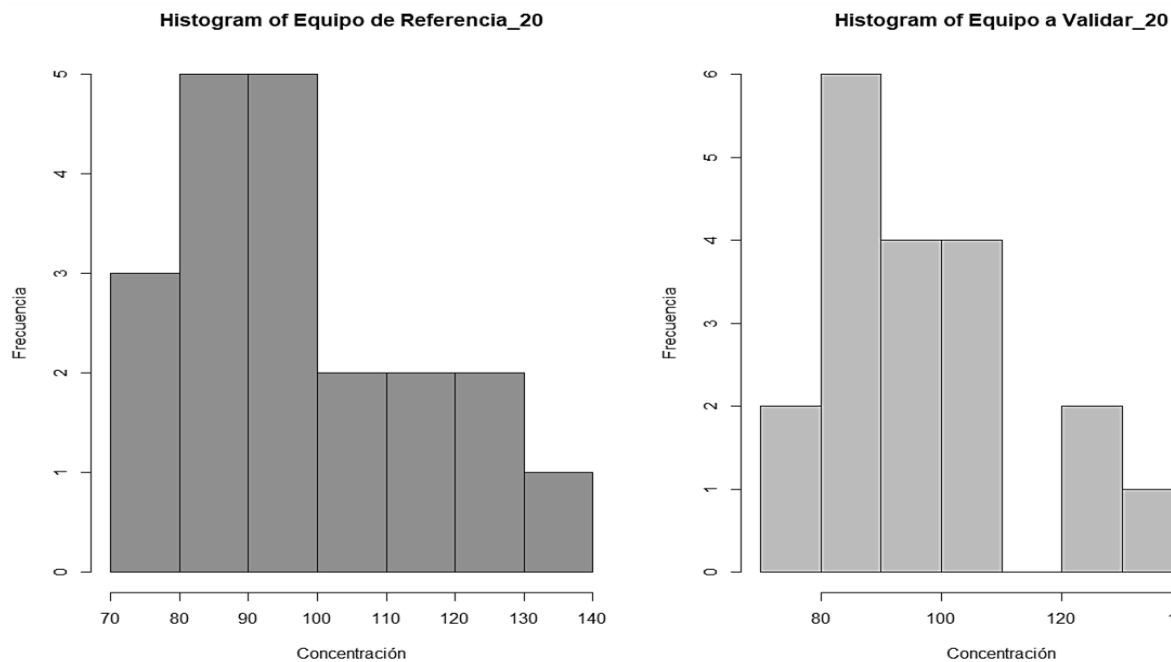
##### Análisis descriptivo

**Figura 1.** Diagrama de Caja y bigotes de las variables N=20



Como se observa en la figura 1. El diagrama de cajas y bigotes muestra un valor atípico en la variable del equipo a verificar de 148.30mg/dl, sin embargo realizando la trazabilidad se determina que no se va a excluir del estudio. También se evidencia similitud entre las medianas, sin embargo se procede con las demás estimaciones.

**Figura 2:** Histograma de las variables N=20



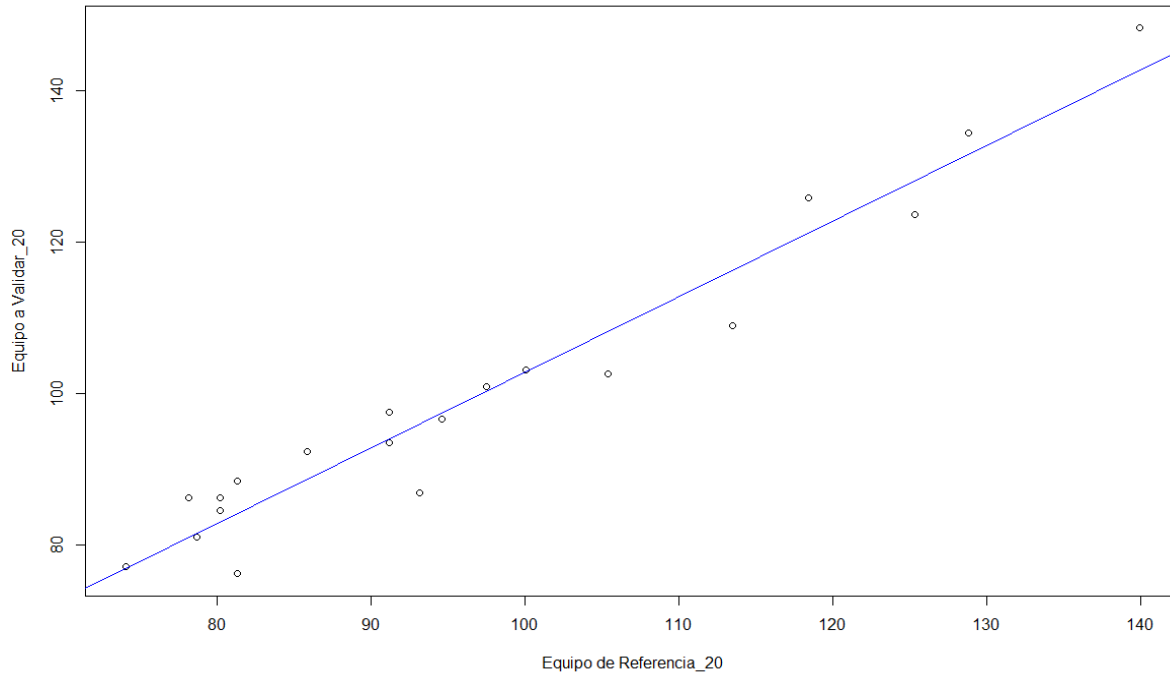
El gráfico de histogramas de frecuencias versus las concentraciones de glucosa en mg/dl, evidencia que al parecer la distribución no es de tipo normal, por lo que se prosigue con el análisis de regresión lineal simple y los supuestos de los residuales.

**Tabla 1.** Prueba F

| F test to compare two variances                                   |       |
|---|-------|
| data: Equipo de Referencia and Equipo a Validar                   |       |
| F = 0.947, num df = 19, denom df = 19, p-value = 0.906            |       |
| alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1 |       |
| 95 percent confidence interval:                                   |       |
| 0.374   | 2.392 |
| sample estimates:   |       |
| ratio of variances  |       |
| 0.947   |       |

La prueba F, nos muestra que las varianzas de las dos variables no tienen diferencias estadísticamente significativas, teniendo en cuenta que el P valor (0,91) es mayor que el Alfa seleccionado 0,05, por lo cual no se rechaza la hipótesis nula,  $H_0: Var_1=Var_2$ .

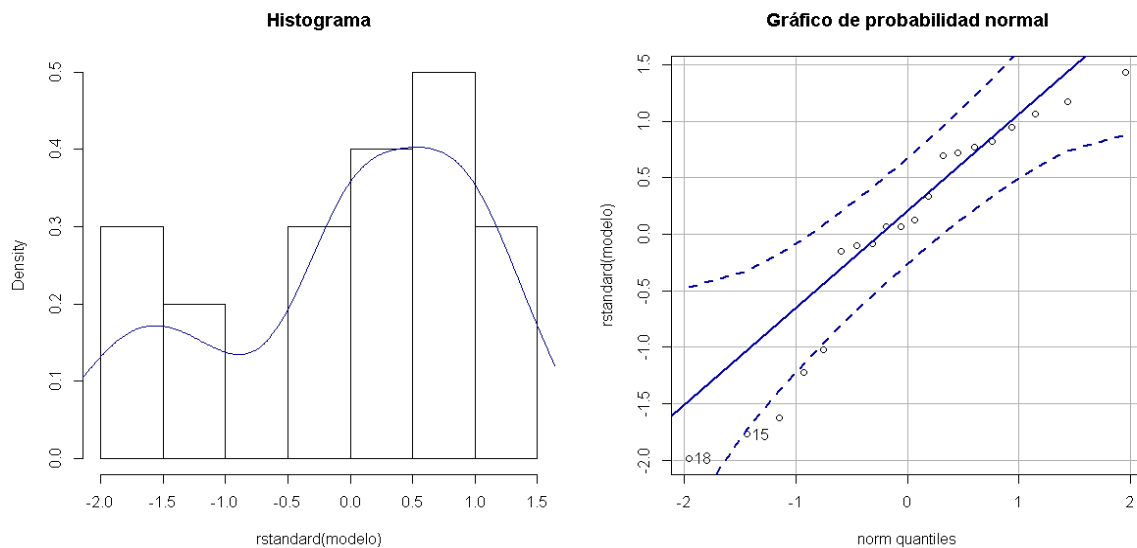
**Figura 3.** Diagrama de dispersión N=20



### Comprobación de supuestos del modelo:

#### 1. Normalidad

**Figura 4.** Gráficos de normalidad de residuos N=20



El histograma de los residuos muestra una distribución que no se asemeja a la normal, evidenciando que no se cumple el supuesto de normalidad ni homocedasticidad. También evidenciamos el supuesto de normalidad con la gráfica de probabilidad normal, donde los residuos



estandarizados se distribuyen de forma cercana sobre la línea central en la parte superior, sin embargo, hay residuos en la parte inferior de la gráfica que se alejan demasiado de la línea central.

Para comprobar la normalidad con mayor rigurosidad aplicaremos a los residuos el test de Shapiro Wilk, el cual nos confirma lo que se intuía en los gráficos, que los residuos no siguen una distribución normal, puesto que el p-valor que se obtiene (0.0403) es menor que el alfa de 0.05, para una significación del 5% rechazando la hipótesis nula  $H_0$ : que dice que los datos se distribuyen normalmente.

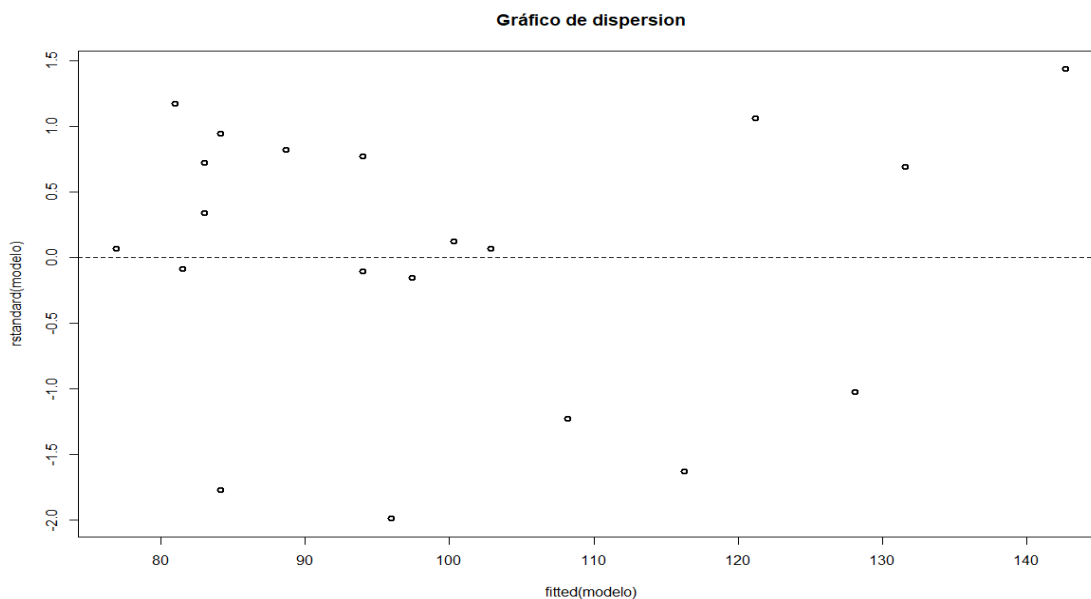
**Tabla 2.** Prueba Shapiro Wilk

| Shapiro-Wilk normality test |
|-----------------------------|
| data: modelo\$res           |
| W = 0.899, p-value = 0.040  |

Según el análisis de normalidad realizado, se evidencia que para el modelo no se cumple con el supuesto de normalidad de los residuos por lo cual no es recomendable aplicar una regresión lineal simple.

## 2. Homocedasticidad

**Figura 5.** Gráfico de dispersión de residuales N=20



Según la gráfica se asume que los residuos del modelo no son constantes en cada estimación. La nube de puntos se ubica por arriba de cero cuando se predicen concentraciones

pequeñas, en las concentraciones medianas se baja del cero y en las altas vuelve y se sube la nube de puntos, por esta variación se considera que los valores son heterocedásticos. Según lo anterior, el supuesto de homocedasticidad no se cumple para este modelo.

### 3. Linealidad

**Tabla 3.** Test Reset

|   |
|---|
| RESET test  |
| data: modelo                                      |
| RESET = 1.934, df1 = 2, df2 = 16, p-value = 0.176 |

Según la figura 4. Podemos ver que gráficamente el modelo conserva una relación lineal, sin embargo, para poder asegurar el supuesto, se realizó un test de linealidad para el cual se puede aceptar la hipótesis nula  $H_0$ : X y Y que dice que se relacionan de forma lineal ya que P-valor es mayor a 0,05

### 4. Independencia

**Tabla 4.** Test de Durbin-Watson

|  |
|--|
| data: modelo   |
| DW = 2.328, p-value = 0.723                                    |
| alternative hypothesis: true autocorrelation is greater than 0 |

Teniendo en cuenta el test de Durbin Watson, podemos concluir que si existe dependencia de los residuos ya que el valor de DWes mayor a 2. Lo que ratifica que tampoco se cumple el supuesto de independencia.

A continuación, se muestra el resumen del modelo

**Tabla 5.** Resumen del modelo:

| Modelo = `Equipo a Validar_20` ~ `Equipo de Referencia_20` |         |        |        |        |
|--|---------|--------|--------|--------|
| Residuals:   |         |        |        |        |
| Min  | 1Q      | Median | 3Q     | Max    |
| -9.0805  | -1.6207 | 0.4525 | 3.5703 | 5.5738 |

| Coefficients:   |          |            |         |              |
|---|----------|------------|---------|--------------|
|   | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t )     |
| (Beta 0)  | 2.828    | 5.554      | 0.509   | 0.617        |
| (Beta1)   | 0.999    | 0.056      | 17.768  | 7.35e-13 *** |
| Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1 |          |            |         |              |
| Residual standard error: 4.69 on 18 degrees of freedom        |          |            |         |              |
| Multiple R-squared: 0.9461, Adjusted R-squared: 0.9431        |          |            |         |              |
| F-statistic: 315.7 on 1 and 18 DF, p-value: 7.352e-13         |          |            |         |              |

El resumen del modelo nos indica que el r cuadrado ajustado es de 0.9431 mostrando un buen ajuste del modelo lineal a los datos, así como un coeficiente de correlación de 0.9726 considerando que la literatura informa que el mínimo aceptable de r para comparar dos dispositivos médicos de laboratorio clínico es 0,975 se toma la decisión que los estimadores no son confiables.

#### **Estimación de los parámetros Beta 0 y Beta 1:**

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon$$

$$Y = 2.828 + 0.999X$$

#### **Cálculo de errores sistemáticos frente al nivel de decisión clínica**

Nivel de decisión clínica para glucosa en sangre = 110 mg/dl

$$Y = 2.828 + 0.999(110)$$

$$Y = 112.77$$

$$ES = 112.77 \text{ mg/dl} - 110 \text{ mg/dl}$$

$$ES = 2.77 \text{ mg/dl}$$

Los errores y estimadores anteriormente calculados basados en la recta de la ecuación estimada, no son confiables ya que no se cumplen los supuestos de normalidad, homocedasticidad e independencia. Por lo anterior se aplicarán herramientas alternativas que fortalezcan el análisis de comparación de métodos buscando un modelo que se ajuste mejor a la serie de datos, a continuación, se aplican las herramientas de t pareada que permite comparar medias y las regresiones de Deming (Regresión Ortogonal) y de Passing Bablok.

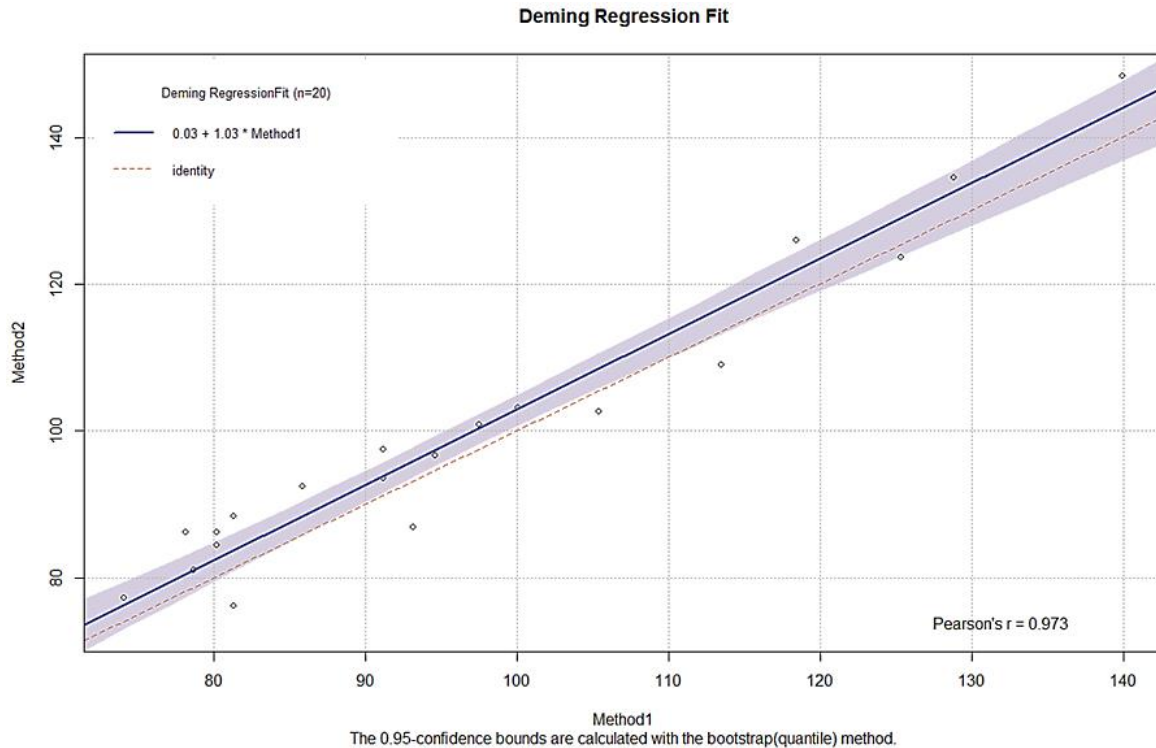
**Tabla 6.** Prueba t pareada

|  |
|--|
| <b>Paired t-test</b>   |
| data: Equipo de Referencia_20 and Equipo a Validar_20              |
| t = -2.721, df = 19, p-value = 0.0135                              |
| alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0 |
| 95 percent confidence interval:                                    |
| -4.9151      -0.6418   |
| sample estimates:  |
| mean of the differences  |
| -2.778   |

La prueba t pareada nos indica que la diferencia observada entre las medias de las dos variables es estadísticamente significativa, porque el P valor (0,01354) es menor que el alfa seleccionado 0,05, rechazando la hipótesis nula  $H_0: \mu_1 = \mu_2$ . También podemos analizar que el error sistemático es de -2.778

## Regresión de Deming

**Figura 6.** Regresión de Deming N=20



**Tabla 7.** Estimadores regresión de Deming

| Regresión de Deming |        |    |         |         |
|---------------------|--------|----|---------|---------|
|                     | EST    | SE | LCI     | UCI     |
| Beta 0              | 0.0278 | NA | -9.5591 | 14.5212 |
| Beta 1              | 1.0283 | NA | 0.8734  | 1.1196  |

La estimación de Beta 0 dada por la regresión es de 0.027. El intervalo con el 95% de confianza permite probar la hipótesis de que Beta 0 sea igual a 0 la cual es aceptada si el intervalo incluye el valor 0. Por lo tanto para este caso, en el cual el intervalo sí incluye a 0, se puede concluir que la hipótesis planteada no puede rechazarse.

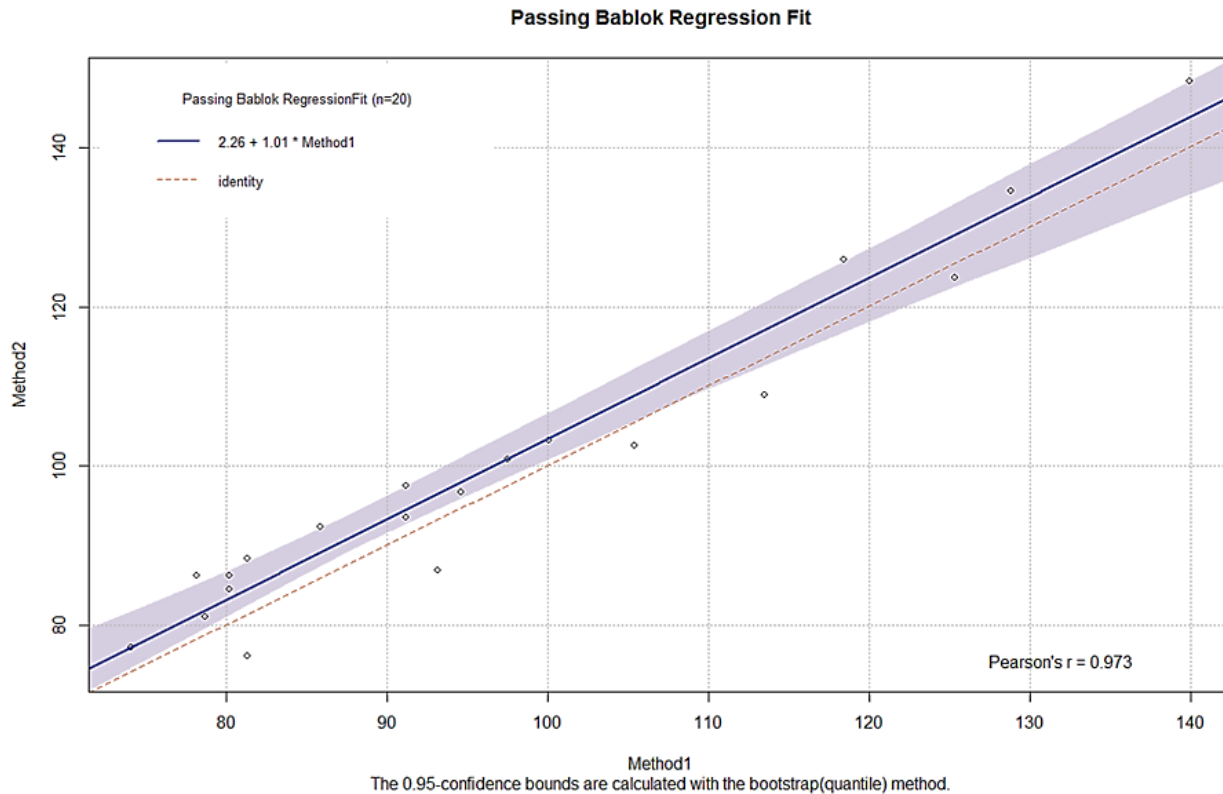
El coeficiente estimado de la pendiente es igual a 1.0283. El intervalo de confianza al 95% determina si la hipótesis de que Beta 1 es igual a 1 es verdadera. Para este caso si lo es ya que el intervalo contiene a 1, por lo tanto la hipótesis de que la pendiente es igual a 1 no puede rechazarse.

Es importante tener en cuenta que como para esta base de datos no se cumple el supuesto

de normalidad, no es recomendable utilizar la regresión de Deming ya que al ser de tipo paramétrica no se puede aplicar a este conjunto de datos.

### Regresión de Passing Bablok

**Figura 7.** Regresión Passing Bablock N=20



**Tabla 8.** Estimadores regresión de Passing and Bablok

| Regresión de Passing and Bablok |       |    |         |        |
|---------------------------------|-------|----|---------|--------|
|                                 | EST   | SE | LCI     | UCI    |
| Beta 0                          | 2.256 | NA | -6.4714 | 21.500 |
| Beta 1                          | 1.011 | NA | 0.8062  | 1.098  |

El valor estimado de la intercepción es 2,2561. Al igual que la regresión de Deming, el intervalo con el 95% de confianza permite probar la hipótesis de que Beta 0 sea igual a 0 la cual es aceptada si el intervalo incluye el valor 0. Entonces para este caso, la hipótesis de que la intercepción es 0 no puede rechazarse.

El coeficiente estimado de la pendiente es igual a 1,011. El intervalo de confianza al 95% determina si la hipótesis de que Beta 1 es igual a 1 es verdadera. Entonces la hipótesis de que la

pendiente es igual a 1 no puede rechazarse ya que el intervalo de confianza incluye a 1.

#### **Estimación de los parámetros Beta 0 y Beta 1:**

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon$$

$$Y = 2.256 + 1.011X$$

#### **Cálculo de errores sistemáticos frente al nivel de decisión clínica**

Nivel de decisión clínica para glucosa en sangre = 110 mg/dl

$$Y = 2.256 + 1.011(110)$$

$$Y = 113.48$$

$$ES = 113.48 \text{ mg/dl} - 110 \text{ mg/dl}$$

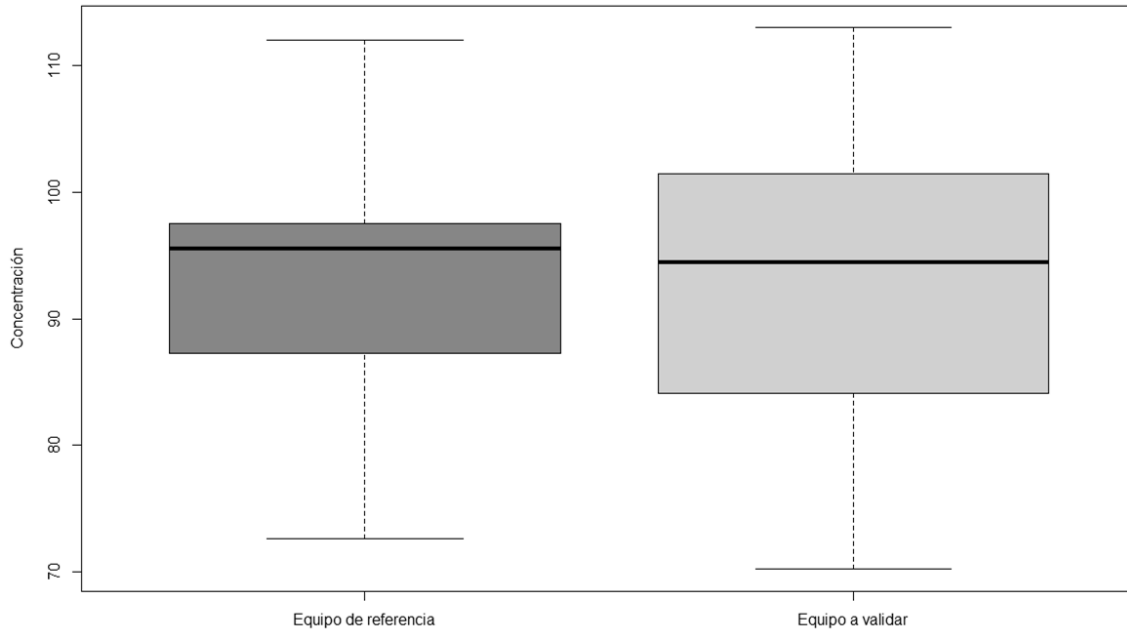
$$ES = 3.488 \text{ mg/dl}$$

**Análisis general de la comparación con el N20:** Los resultados evidencian que la regresión lineal simple no es la mejor herramienta para analizar los datos por el cual se hubiera tomado el riesgo de una mala interpretación sobre el desempeño del equipo biomédico a verificar, como se evidencia en el estudio la Prueba T pareada muestra que si hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del dispositivo médico a verificar frente a los del dispositivo médico de comparación, también podemos analizar que la regresión de Deming tampoco es el mejor modelo de análisis partiendo que los supuestos de normalidad no se cumplieron. Por último la regresión de Passing Bablok, realiza un ajuste de los residuales y el modelo es el de mejor aplicación para el análisis de los datos mostrando que hay varios datos que se salen del intervalo al 95% de confianza, en conclusión, para la base de datos de 20 pacientes se debe ampliar el muestro o tomar decisiones frente al equipo biomédico a verificar porque las diferencias observadas son significativas para el reporte de resultados de glucosa en sangre.

## 5.2 Comparación base de datos N=40

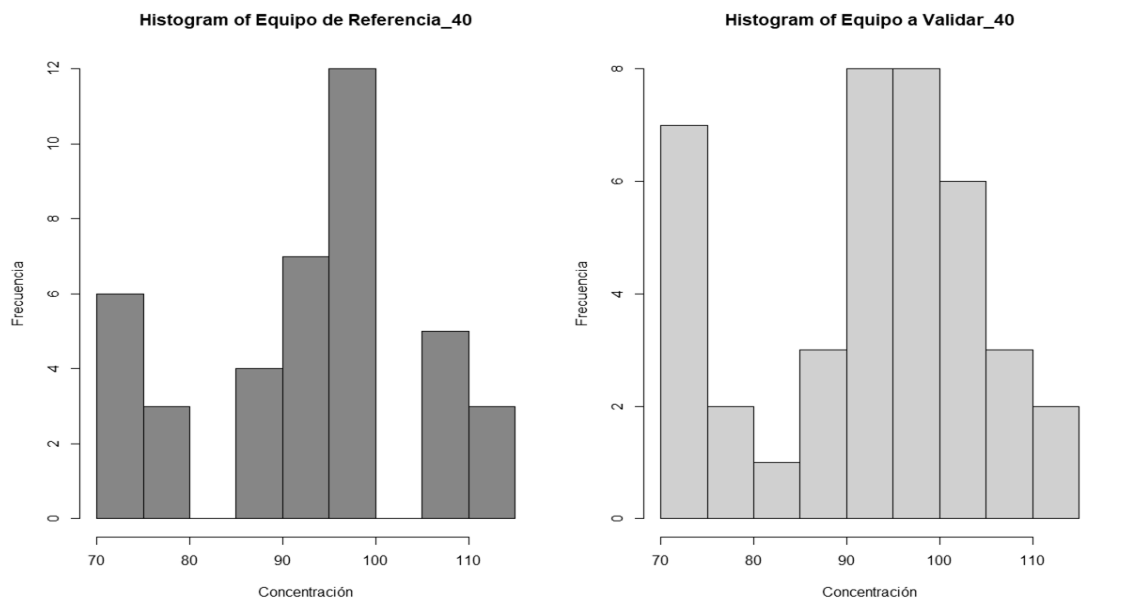
### Análisis descriptivo:

**Figura 8.** Diagrama de Caja y bigotes de las variables N=40



Como se observa en la figura 1. el diagrama de cajas y bigotes no muestra valores atípicos en ninguna de las dos variables, también se evidencia similitud entre las medianas, a continuación, se procede con el análisis descriptivo.

**Figura 9.** Histograma de las variables N=40





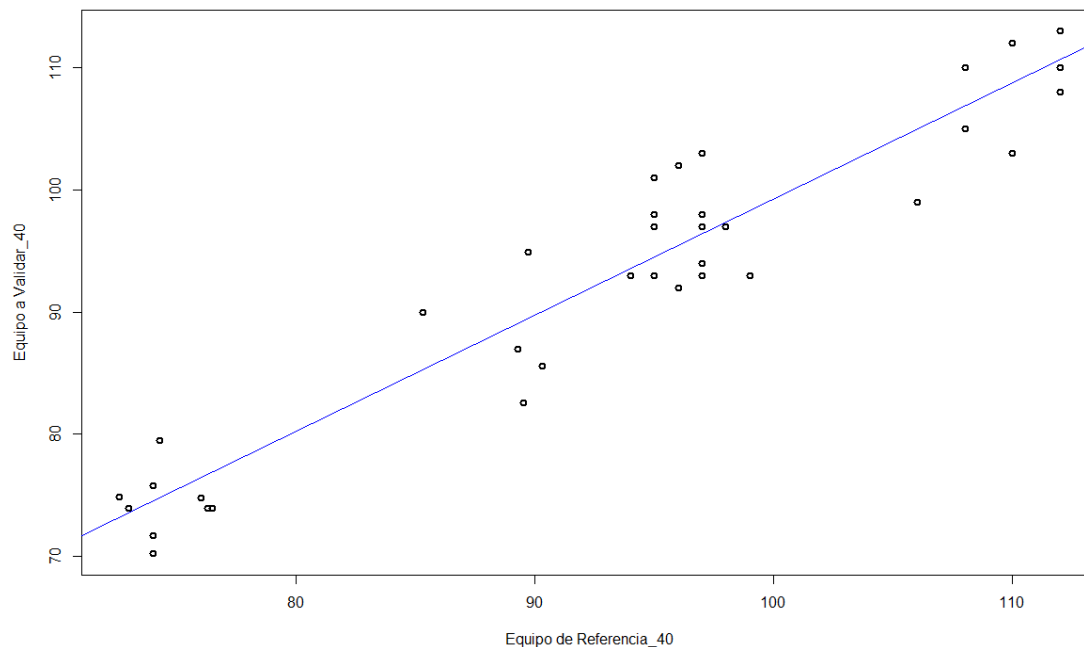
El grafico de histogramas de frecuencias versus las concentraciones de glucosa en mg/dl, muestra que al parecer la distribución no es de tipo normal, por lo que se prosigue con el análisis riguroso de los supuestos que descartaran las hipótesis planteadas sobre los residuales.

**Tabla 9.** Prueba F

| F test to compare two variances                                   |  |
|---|--|
| data: Equipo de Referencia and Equipo a Validar                   |  |
| F = 0.99236, num df = 39, denom df = 39, p-value = 0.981          |  |
| alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1 |  |
| 95 percent confidence interval:                                   |  |
| 0.5248609 1.8762822   |  |
| sample estimates:   |  |
| ratio of variances  |  |
| 0.9923644   |  |

La prueba F, nos muestra que las varianzas de las dos variables no tienen diferencias estadísticamente significativas, teniendo en cuenta que el P valor (0,981) es mayor que el Alfa seleccionado 0,05, por lo cual no se rechaza la hipótesis nula,  $H_0: Var_1=Var_2$ .

**Figura 10.** Diagrama de dispersión de las variables N=40

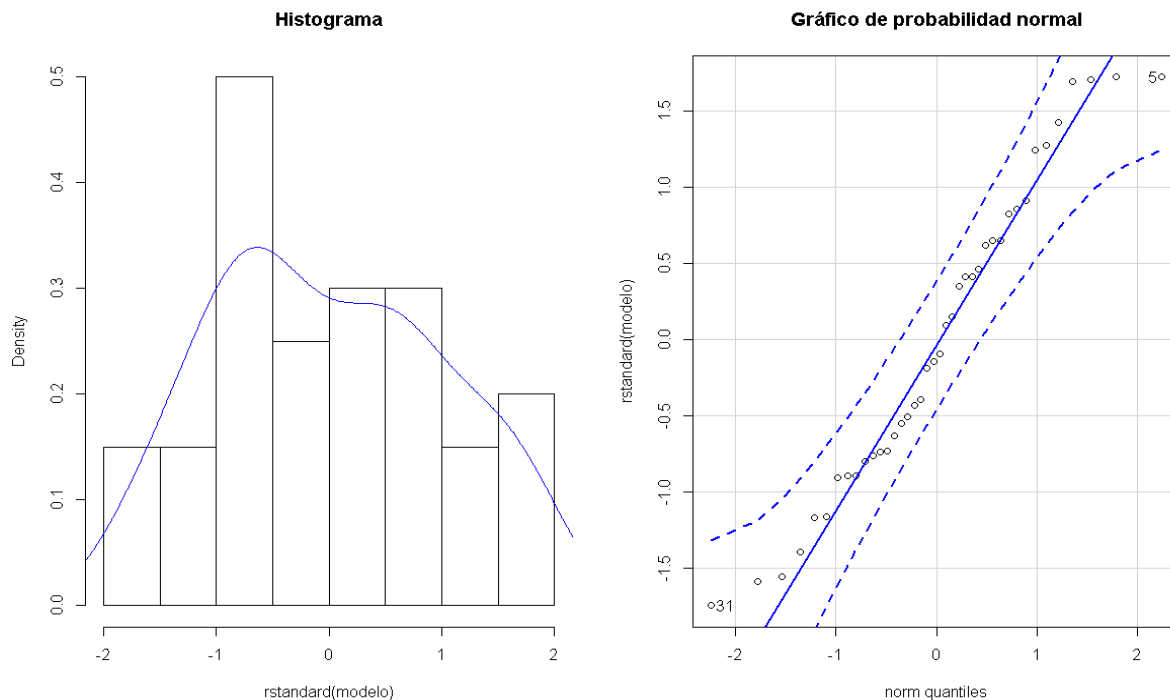


El gráfico de dispersión de los datos muestra que al parecer hay relación lineal entre las dos variables, también observamos que se forman 3 poblaciones de concentraciones bajas, medias y altas de glucosa en sangre.

### Comprobación de supuestos del modelo:

#### 1. Normalidad

**Figura 11.** Gráficos de normalidad de residuos N=40



El histograma de los residuos muestra una distribución semejante a la normal, evidenciando que posiblemente se cumple el supuesto de normalidad y de homocedasticidad.

También evidenciamos el supuesto de normalidad con la gráfica de probabilidad normal, donde los residuos estandarizados se distribuyen de forma cercana sobre la línea central. Por último, para comprobar la normalidad aplicaremos a los residuos el test de Shapiro Wilk, el cual nos confirma que los residuos siguen una distribución normal, puesto que el p-valor que se obtiene (0.153) es mayor que el alfa seleccionado de 0.05, para una significación del 5% aceptando la hipótesis nula  $H_0$ : los datos se distribuyen normalmente.

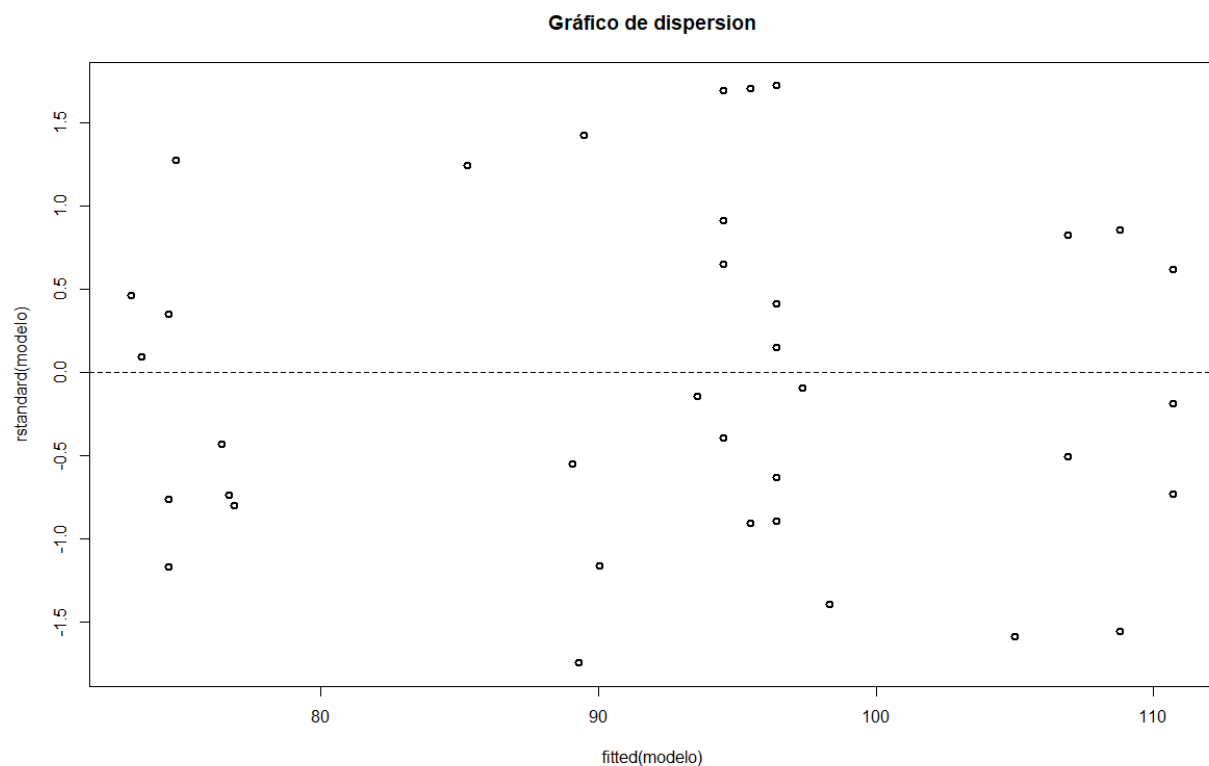
**Tabla 10.** Prueba Shapiro Wilk

| Shapiro-Wilk normality test  |
|------------------------------|
| data: modelo\$res            |
| W = 0.95886, p-value = 0.153 |

Según el análisis de normalidad realizado, se evidencia que para el modelo se cumple con el supuesto de normalidad de los residuos.

## 2. Homocedasticidad

**Figura 12.** Gráfico de dispersión de residuales N=40



El grafico de dispersión de los residuales muestra la nube de puntos hacia arriba y hacia abajo del 0, lo que guarda un buen patrón de distribución evidenciando que se cumple el supuesto de independencia.

### 3. Linealidad

**Tabla 11.** Test Reset

|  |
|--|
| RESET test   |
| data: modelo   |
| RESET = 0.41856, df1 = 2, df2 = 36, p-value = 0.6612 |

Según la figura 11. Podemos ver que gráficamente el modelo conserva una relación lineal, sin embargo, para poder asegurar el supuesto, se realizó un test de linealidad para el cual se puede aceptar la hipótesis nula,  $H_0$ : X y Y se relacionan de forma lineal, ya que el P-valor (0,6612) es mayor a 0,05

### 4. Independencia

**Tabla12.** Test de Durbin-Watson

|  |
|--|
| data: modelo   |
| DW = 1.572, p-value = 0.06418                                  |
| alternative hypothesis: true autocorrelation is greater than 0 |

Puede concluirse que no existe dependencia de los residuos ya que el valor de Durbin-Watson está entre 1,5 y 2

#### Estimación de los parámetros Beta 0 y Beta 1:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i$$

$$Y = 4.02 + 0.95X$$

#### Cálculo de errores sistemáticos frente al nivel de decisión clínica

Nivel de decisión clínica para glucosa en sangre = 110 mg/dl

$$Y = 4.02 + 0.95(110)$$

$$Y = 108.52$$

$$ES = 108.52 \text{ mg/dl} - 110 \text{ mg/dl}$$

$$ES = 1.48 \text{ mg/dl}$$

**Tabla 13.** Resumen del modelo

| <b>Modelo = `Equipo de Referencia` ~ `Equipo a Validar`)</b>  |          |            |         |            |
|---|----------|------------|---------|------------|
| Residuals:  |          |            |         |            |
| Min   | 1Q       | Median     | 3Q      | Max        |
| -6.673  | -2.853   | -0.464     | 2.643   | 6.583      |
| Coefficients:   |          |            |         |            |
|   | Estimate | Std. Error | t value | Pr(> t )   |
| (Beta 0)  | 4.02779  | 4.83098    | 0.834   | 0.41       |
| (Beta1)   | 0.95246  | 0.05143    | 18.519  | <2e-16 *** |
| Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1 |          |            |         |            |
| Residual standard error: 3.883 on 38 degrees of freedom       |          |            |         |            |
| Multiple R-squared: 0.9003, Adjusted R-squared: 0.8976        |          |            |         |            |
| F-statistic: 343 on 1 and 38 DF, p-value: < 2.2e-16           |          |            |         |            |

Los resultados de resumen del modelo nos dicen que el r cuadrado ajustado es de 0.89 y el coeficiente de correlación es 0.9486, mostrando un buen ajuste del modelo lineal a los datos. Se debe tener en cuenta que la literatura señala que el coeficiente de correlación para análisis en la comparación de dos equipos biomédicos debe ser mayor a 0.975, si se cumple esto, daría confiabilidad a los estimadores de Beta 0 y Beta 1 de la regresión lineal simple. Por lo anterior se toma la decisión de no utilizar como herramienta la regresión lineal simple y se prosigue con herramientas alternativas.

### Herramientas estadísticas alternativas:

**Tabla 14.** Prueba t pareada

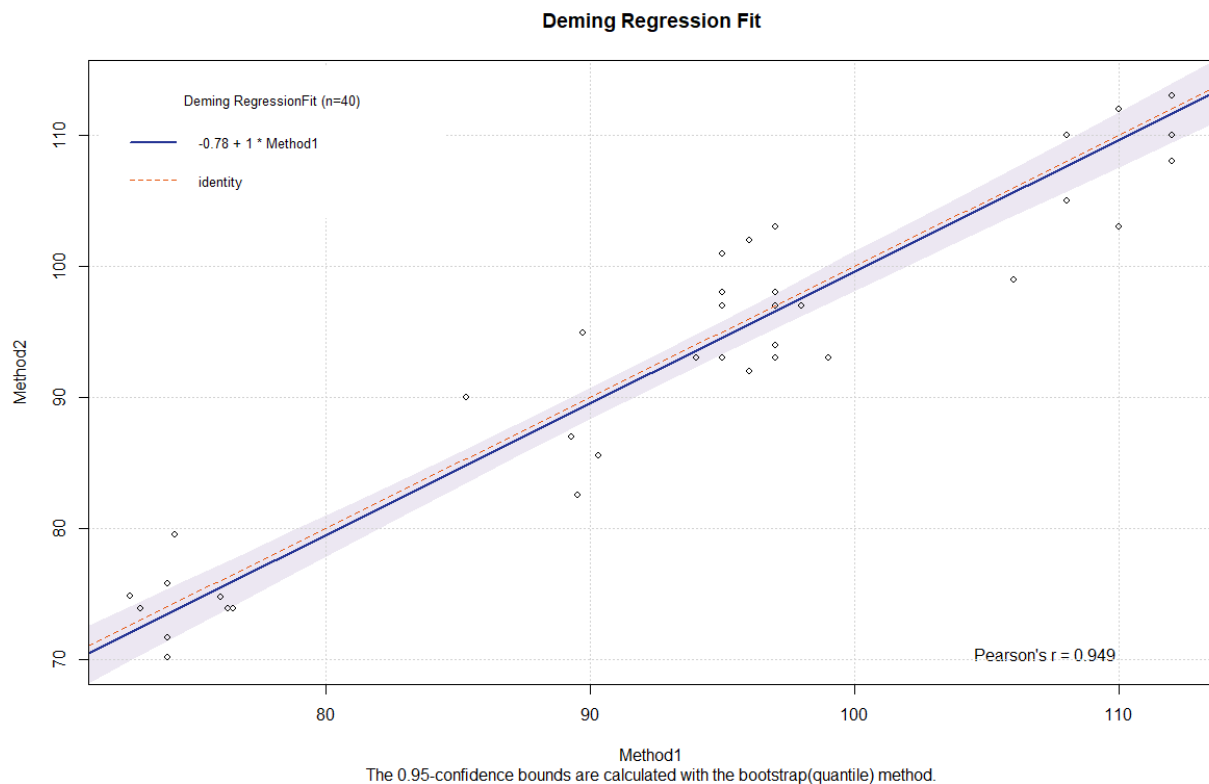
| <b>Paired t-test</b>   |        |
|--|--------|
| data: Equipo de Referencia and Equipo a Validar                    |        |
| t = 0.13311, df = 91, p-value = 0.8944                             |        |
| alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0 |        |
| 95 percent confidence interval:                                    |        |
| -1.3620  | 1.5577 |
| sample estimates:  |        |
| mean of the differences  |        |

0.09782

La prueba t pareada nos indica que la diferencia observada entre las medias de las dos variables no es estadísticamente significativa, porque el P valor (0,007) es menor que el alfa seleccionado 0,05, rechazando la hipótesis nula.

## Regresión de Deming

**Figura 13.** Regresión de Deming N=40



**Tabla 15.** Estimadores regresión de Deming

| Regresión de Deming |        |    |         |       |
|---------------------|--------|----|---------|-------|
|                     | EST    | SE | LCI     | UCI   |
| Beta 0              | -0.778 | NA | -9.3172 | 7.777 |
| Beta 1              | 1.004  | NA | 0.9124  | 1.097 |

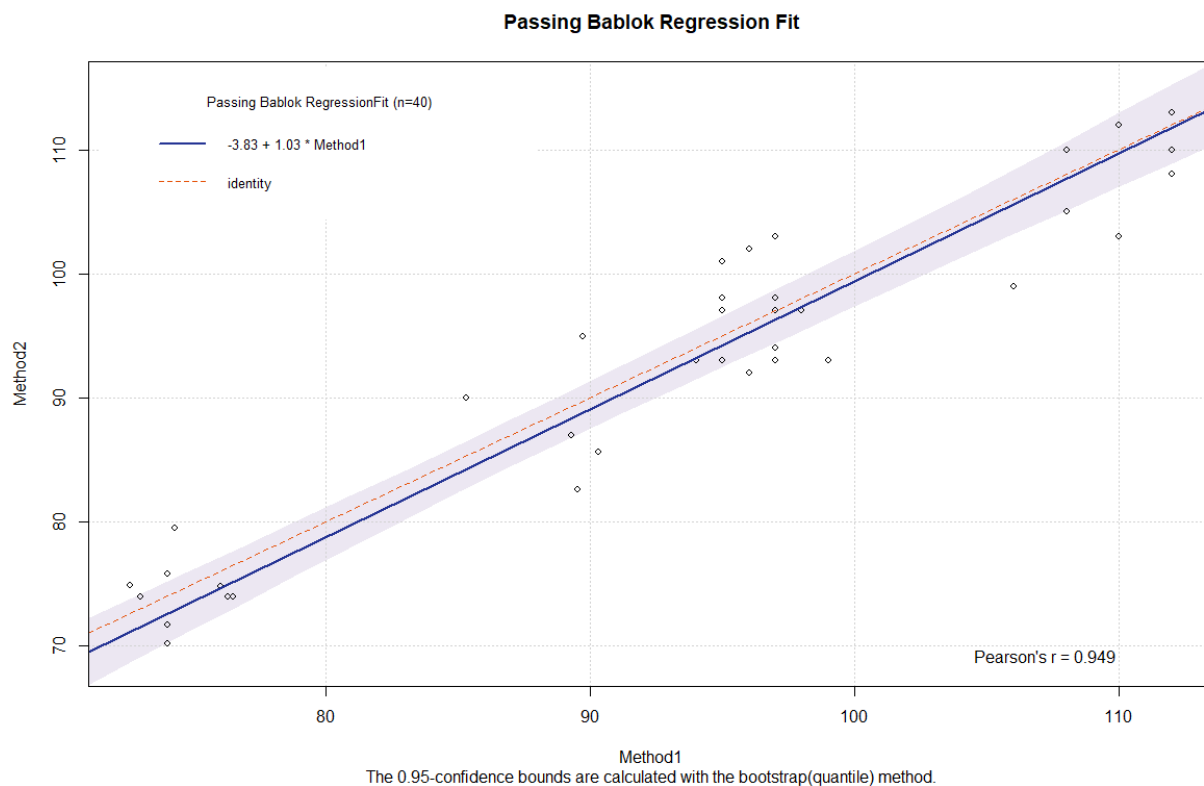
El valor estimado por la regresión del intercepto (Beta 0) y el coeficiente de la pendiente (Beta 1) son respectivamente -0,778 y 1,004. Al igual que en el ejercicio anterior realizado con 20

muestras, el intervalo al 95% de confianza incluye el valor 0, por lo tanto la hipótesis de que la intercepción es 0 no puede rechazarse.

Para evaluar la hipótesis Beta 1 igual a 1 el intervalo de confianza estimado por la regresión si incluye el valor 1, por lo tanto, la hipótesis de que la pendiente es igual a 1 no puede rechazarse.

## Regresión de Passing and Bablok

**Figura 14.** Regresión de Passing Bablock N=40



**Tabla 16.** Estimadores regresión de Passing and Bablok

| Regresión de Passing and Bablok |       |    |         |       |
|---------------------------------|-------|----|---------|-------|
|                                 | EST   | SE | LCI     | UCI   |
| Beta 0                          | 3.832 | NA | -14.165 | 5.074 |
| Beta 1                          | 1.032 | NA | 0.933   | 1.149 |

Los valores del intercepto (Beta 0) y la pendiente (Beta 1) estimados por la regresión son respectivamente 3,83 y 1,032.

El intervalo de confianza estimado para Beta 0 incluye el valor 0, por lo tanto, la hipótesis

de que la intercepción es 0 no puede rechazarse.

El intervalo de confianza estimado por la regresión para Beta 1 si incluye a 1, por lo tanto la hipótesis de que la pendiente es igual a 1 no puede rechazarse.

**Análisis general de la comparación con el N40:** Como se evidencio en los ejercicios anteriormente nombrados, la herramienta estadística de regresión lineal simple no es el mejor modelo para analizar los datos al tener un coeficiente de correlación menor al 0.975. por otro lado vemos que la prueba T pareada se utiliza como complemento de análisis y nos evidencia que las diferencias entre las medias de cada una de las variables no son estadísticamente significativas, sin embargo, realizando las regresiones de Deming y Passing Bablok, se realiza un ajuste de los residuales y el modelo de regresión mejora en su análisis, en conclusión para el análisis de la base de datos de 40 pacientes se puede afirmar que el equipo a verificar muestra un buen desempeño cuando se comparar con los resultados del equipo tomado para comparación, demostrado que cumple con los requisitos de aceptabilidad en términos de exactitud en la emisión de resultados de glucosa sanguínea.

### Características de las herramientas estadísticas

Para asegurar la efectividad de las herramientas estadísticas se deben cumplir las siguientes características de los datos.

| Regresión lineal simple   | T pareada                          | Passing Bablok  | Deming                                   |
|---|------------------------------------|---|--|
| Datos paramétricos  | Complemento para los análisis      | Datos no paramétricos   | Datos paramétricos y lineales            |
| Cumplimiento de los supuestos de linealidad, homocedasticidad e independencia | Aplica para variables dependientes | No se ve afectado por valores atípicos y que la relación entre variables sea lineal | Se ve afectada por valores atípicos      |
| Coefficiente de correlación sea superior a 0,975                              |                                    | No se ve afectado por heterocedasticidad de las variables                           | Se ve afectada por la heterocedasticidad |



## Capítulo 6

### Conclusiones

- La aplicabilidad de las herramientas según los experimentos realizados en la medición de glucosa en sangre es:

| N  | Regresión lineal simple | T pareada | Passing Bablok | Deming    |
|----|-------------------------|-----------|----------------|-----------|
| 20 | No Aplica               | Si Aplica | Si Aplica      | No Aplica |
| 40 | No Aplica               | Si Aplica | No Aplica      | Si Aplica |

- La regresión lineal simple debe ser utilizada cuando los supuestos de normalidad, linealidad, homocedasticidad e independencia del modelo se cumplan y el coeficiente de correlación sea superior a 0,975.
- En la comparación de N=20 resultados de glucosa, se observó que el equipo biomédico presenta diferencias estadísticamente significativas por lo cual no cumple con los estándares de aceptabilidad. Por el contrario, la comparación de N=40 mostró que el equipo no presenta diferencias significativas
- Se concluye que el impacto de realizar un análisis carente de rigurosidad estadística conlleva a aceptar equipos médicos con mal desempeño que pueden generar error en el resultado del paciente y así mismo una falla en el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad. Por el contrario, se puede generar un falso rechazo del equipo, aumentando los gastos económicos al generar reprocesos y perdiendo confiabilidad en el proveedor del dispositivo.

## Recomendaciones

- Se recomienda para futuros estudios que se utilicen bases de datos de moléculas diferentes a la glucosa en sangre.
- Generar un documento que apoye a los Bacteriólogos, en el análisis y toma de decisiones frente al desempeño de equipos de química clínica usados en el laboratorio.
- Generar una herramienta informática que permita a los Bacteriólogos hacer uso de este análisis estadístico de forma automática y mediante una interfaz amigable.

# Bibliografía

1. Barwick, V., Morillas, P., Egman, G., y Phol, B., (2016) La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos Una Guía de Laboratorio para Validación de Métodos y Temas Relacionados, Guía Eurachem, 78(91).
2. Carey, R., Durham, A., Walter, W., Kallner, A., y Kondratovich, M. (2016). Verification of Precision and Estimation of Bias. Clinical and Laboratory Standards Institute, 34(12).
3. Dubb, R., Gwise, T., Iriarte, B., y Kallner, A., (2013). Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. Clinical and Laboratory Standards Institute, 33(11).
4. Fuentes, X. Castiñeiras, M. J. Queraltó, J. M. (1998). Bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona, España: Reverté S.A.
5. Gella, T., Nieva, A., Juliani, B., Reverter, C., (2013), Validación analítica de los procedimientos de medida del laboratorio clínico. SEQC 75.
6. Magari R. (2002). Statistics for Laboratory Method Comparison Studies, Coulter Corporation, 11800 SW 147 Avenue, Miami.
7. Miller, J. (2010), Statistics and chemometrics for analytical chemistry, 6th ed., Pearson, Harlow, ISBN 978-0-273730422.
8. Nava, H. (2008), Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico, México, México DF, Ema.
9. Passing H, Bablok W (1983). A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression

procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry. Volumen (21), 709–720.

10. Pérez, A., Rodríguez, M., Hernández, G., (2014), Evaluación de la glucemia a través de dos métodos analíticos en la atención de urgencia, CCM vol.18 no.4.
11. Westgard, J.,(2015), Validación Básica de Método; Entrenamiento en Gestión de la Calidad Analítica para Laboratorios Clínicos, Wisconsin, Estados Unidos, Wallace Coulter.

# Apéndice A

## Primer Apéndice

### Base de datos de 20

| ID de paciente | Equipo de Comparacion_20 | Equipo a Validar_20 |
|----------------|--------------------------|---------------------|
| 1              | 81,36                    | 88,40               |
| 2              | 78,70                    | 81,10               |
| 3              | 78,20                    | 86,20               |
| 4              | 91,19                    | 93,50               |
| 5              | 94,62                    | 96,70               |
| 6              | 97,54                    | 100,90              |
| 7              | 100,10                   | 103,20              |
| 8              | 105,40                   | 102,60              |
| 9              | 113,51                   | 109,00              |
| 10             | 118,45                   | 125,90              |
| 11             | 128,83                   | 134,50              |
| 12             | 125,32                   | 123,70              |
| 13             | 139,97                   | 148,30              |
| 14             | 74,11                    | 77,20               |
| 15             | 81,36                    | 76,20               |
| 16             | 80,20                    | 84,50               |
| 17             | 80,18                    | 86,20               |
| 18             | 93,20                    | 86,90               |
| 19             | 91,20                    | 97,50               |
| 20             | 85,89                    | 92,40               |

## Segundo Apéndice

### Base de datos de 40

| ID de paciente | Equipo de Referencia_40 | Equipo a Validar_40 |
|----------------|-------------------------|---------------------|
| 1              | 97                      | 103                 |
| 2              | 95                      | 101                 |
| 3              | 97                      | 98                  |
| 4              | 96                      | 102                 |
| 5              | 97                      | 103                 |
| 6              | 95                      | 97                  |
| 7              | 96                      | 92                  |
| 8              | 98                      | 97                  |
| 9              | 95                      | 97                  |
| 10             | 94                      | 93                  |
| 11             | 97                      | 97                  |
| 12             | 97                      | 98                  |
| 13             | 97                      | 94                  |
| 14             | 97                      | 93                  |
| 15             | 95                      | 98                  |
| 16             | 97                      | 93                  |
| 17             | 95                      | 93                  |
| 18             | 112                     | 108                 |
| 19             | 112                     | 113                 |
| 20             | 108                     | 110                 |
| 21             | 112                     | 110                 |
| 22             | 110                     | 112                 |
| 23             | 110                     | 103                 |
| 24             | 99                      | 93                  |
| 25             | 108                     | 105                 |
| 26             | 106                     | 99                  |
| 27             | 72,6                    | 74,88               |
| 28             | 76,3                    | 73,95               |
| 29             | 76,5                    | 73,91               |
| 30             | 74,3                    | 79,51               |
| 31             | 89,5                    | 82,6                |
| 32             | 89,3                    | 86,99               |
| 33             | 89,73                   | 94,94               |
| 34             | 85,3                    | 90                  |

|    |      |       |
|----|------|-------|
| 35 | 90,3 | 85,59 |
| 36 | 74   | 75,8  |
| 37 | 76   | 74,8  |
| 38 | 73   | 73,9  |
| 39 | 74   | 71,7  |
| 40 | 74   | 70,2  |